ORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIETE INTELLECTUELLE Bureau international



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIEE EN VERT	0 00	TRAITE DE COOL BRATION EN MATIERE DE BREVEIS (LE
(51) Classification internationale des brevets ⁶ :		(11) Numéro de publication internationale: WO 97/15295
A61K 9/70, 9/12	A1	(43) Date de publication internationale: ler mai 1997 (01.05.97
 (21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR9 (22) Date de dépôt international: 17 octobre 1996 (1) (30) Données relatives à la priorité: 95/12393 20 octobre 1995 (20.10.95) (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): La TOIRE L. LAFON [FR/FR]; 19, avenue du Pracadiot, F-94701 Maisons-Alfort (FR). (72) Inventeur; et (75) Inventeur/Déposant (US seulement): LAURENT, [FR/FR]; 37, rue de la Glacière, F-69600 Oulins (1) (74) Mandataires: LE GUEN, Gérard etc.; Cabinet Lavoix d'Estienne-d'Orves, F-75441 Paris Cédex 09 (FR). 	FABORA ofesseu Philip FR).	CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG US, UZ, VN, brevet ARIPO (KE, LS, MW, SD, SZ, UG) brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Publiée Avec rapport de recherche internationale.

(54) Title: COMPOSITION FOR TRANSDERMAL DELIVERY

(54) Titre: COMPOSITION POUR L'ADMINISTRATION TRANSDERMIQUE

(57) Abstract

A composition designed to be sprayed from an aerosol can to form a film on the skin for the transdermal delivery of an active principle. The composition includes (a) a lipophilic active principle, (b) 0.5-25 wt % of a silicone-based adhesive polymer composition, (c) 0-25 wt % of an absorption promoter, (d) 25-95 wt % of a volatile solvent including volatile silicones, and (e) 0.5-50 wt % of a pressurised propellant gas.

(57) Abrégé

L'invention a pour objet une composition destinée à former sur la peau, par pulvérisation à partir d'un bostier pour aérosol, une pellicule pour l'administration transdermique d'un principe actif, qui comprend: a) un principe actif lipophile, b) de 0,5 à 25 % en poids d'une composition polymère adhésive à base de silicone, c) de 0 à 25 % en poids d'un promoteur d'absorption, d) de 25 à 95 % en poids d'un solvant volatil comprenant des silicones volatiles, et e) de 0,5 à 50 % en poids d'un gaz propulseur sous pression.

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Arménie	GB	Royaume-Uni	MW	Malawi
AT	Autriche	GE	Géorgie	MX	Mexique
AU	Australie	GN	Guinée	NE	Niger
BB	Barbade	GR	Grèce	NL	Pays-Bas
BE	Belgique	HŲ	Hongrie	NO	Norvège
BF	Burkina Faso	IE	Irlande	NZ	Nouvelle-Zélande
BG -	Bulgarie	IT	Italie	PL	Pologne
BJ	Bénin	JP	Japon	PT	Portugal
BR	Brésil	KE	Kenya	RO	Roumanie
BY	Bélarus	KG	Kirghizistan	RU	Fédération de Russie
CA	Canada	KP	République populaire démocratique	SD	Soudan
CF	République centrafricaine		de Corée	SE	Suède
CG	Congo	KR	République de Corée	SG	Singapour
CH	Suisse	KZ	Kazakhstan	SI	Slovénie
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	SK	Slovaquie
CM	Cameroun	LK	Sri Lanka	SN	Sénégal
CN	Chine	LR	Libéria	SZ	Swaziland
CS	Tchécoslovaquie	LT	Lituanie	TD	Tchad
CZ	République tchèque	LU	Luxembourg	TG	Togo
DE	Allemagne	LV	Lettonie	TJ	Tadjíkistan
DK	Danemark	MC	Monaco	TT	Trinité-et-Tobago
EE	Estonie	MD	République de Moldova	UA	Ukraine
ES	Espagne	MG	Madagascar	UG	Ouganda
FI	Finlande	ML	Mali	US	Etats-Unis d'Amérique
FR	France	MN	Mongolie	UZ	Ouzbékistan
GA	Gabon	MR	Mauritanie	VN	Viet Nam

10

15

Composition pour l'administration transdermique

La présente invention concerne une nouvelle composition pour l'administration transdermique d'un principe actif.

On a développé dans les années 1980 des systèmes transdermiques qui sont appliqués sur une surface délimitée de la peau et qui servent de support ou de véhicule à un ou plusieurs principes actifs, destinés généralement à exercer une action générale après libération et passage à travers la barrière cutanée.

Ces systèmes, appelés généralement "patchs transdermiques", présentent par rapport aux formes dermatologiques classiques telles que onguents, pommades, gels, solutions, lotions, un certain nombre d'avantages:

- passage direct et continu dans la circulation générale,
- suppression du premier passage hépatique et/ou des dégradations dans le tractus digestif avec pour conséquence une diminution des effets secondaires.
- prolongation de la durée d'action,
- maintien d'un taux constant de principes actifs dans le plasma,
- augmentation de l'observance par diminution de la fréquence des prises,
- diminution des variations inter-individuelles,
- maîtrise de la dose administrée grâce à un système matriciel ou membranaire à réservoir.
 - obtention d'une concentration constante de principe actif durant la durée de l'application.

Malgré le degré d'innovation apporté par ces systèmes, il n'existe aujourd'hui que très peu de spécialités sous cette forme. Ceci est dû au fait que ces dispositifs exigent :

15

20

25

- une technologie de fabrication très sophistiquée,
- . des sites de production rares qui appartiennent à quelques grands groupes qui en ont le monopole,
- ceci entraîne un coût élevé de fabrication et un prix de revient et de vente important. Ces systèmes sont en définitif réservés à des produits chers.

La présente invention vise à fournir de nouvelles compositions pour l'administration transdermique d'un principe actif

- qui soient très simples à mettre en oeuvre, ne demandent pas d'installations industrielles lourdes, compliquées et onéreuses,
- qui soient polyvalentes : à la fois sur le plan de la formulation que sur les modalités d'application lors de l'utilisation,
 - qui soient intéressantes sur le plan économique avec un moindre coût de réalisation.

A cet effet, la présente invention a pour objet une composition destinée à former sur la peau, par pulvérisation à partir d'un boitier pour aérosol, une pellicule pour l'administration transdermique d'un principe actif, qui comprend :

- a) un principe actif lipophile
- b) de 0,5 à 25 % en poids, et avantageusement de 5 à 25 % en poids, d'une composition polymère adhésive à base de silicone
- c) de 0 à 25 % en poids d'un promoteur d'absorption
- d) de 25 à 95 % en poids d'un solvant volatil comprenant des silicones volatiles, et
- e) de 0,5 à 50 % en poids d'un gaz propulseur sous pression.

La présente invention a également pour objet:

- l'utilisation d'une composition qui comprend :
- a) un principe actif lipophile
- b) de 0,5 à 25 % en poids, et avantageusement de 5 à 25 % en poids,

d'une composition polymère adhésive à base de silicone

- c) de 0 à 25 % en poids d'un promoteur d'absorption
- d) de 25 à 95 % en poids d'un solvant volatil comprnant des silicones volatiles, et
- e) de 0,5 à 50 % en poids d'un gaz propulseur sous pression.

 pour la fabrication sur la peau d'un patient, par pulvérisation à partir d'un boitier pour aérosol, d'une pellicule pour l'administration transdermique du principe actif.
- un procédé pour administrer par voie transdermique un principe actif à un patient, qui comprend la formation sur la peau de ce patient d'une pellicule en pulvérisant sur la peau, à partir d'un boitier pour aérosol, une composition qui comprend :
 - a) un principe actif lipophile
 - b) de 0,5 à 25 % en poids, et avantageusement de 5 à 25 % en poids, d'une composition polymère adhésive à base de silicone
 - c) de 0 à 25 % en poids d'un promoteur d'absorption
 - d) de 25 à 95 % en poids d'un solvant volatil comprenant des silicones volatiles, et
 - e) de 0,5 à 50 % en poids d'un gaz propulseur sous pression.
- Dans la présente invention par principe actif on désigne principalement un médicament ou une substance ayant des propriétés thérapeutiques.

Ces médicaments sont notamment des vitamines lipophiles telles que les vitamines D et E et leurs dérivés, des hormones telles que la calcitonine, des stéroïdes tels que l'estradiol et ses esters et la prednisone, la nicotine, des corticoïdes, des dérivés rétinoïques, des antimycosiques tels que le kétoconazole, des anesthésiques, des antalgiques tels que la lidocaïne ou des anticancéreux cutanés.

10

15

25

Les pourcentages des principes actifs dans les compositions de l'invention dépendent évidemment de la nature du principe actif. Généralement les pourcentages sont de 0,01 à 10% en poids.

Selon l'invention, on entend par composition polymère à base de silicone une composition contenant aussi bien des polymères à base de silicones que des copolymères à base de silicones.

Ces silicones, qui seront désignés selon la nomenclature du dictionnaire de la CTFA (Cosmetic, Toiletry and Fragrance Association), comprennent notamment des huiles polydiméthylsiloxanes ou des huiles polydiméthylsiloxanes modifiées par des groupes organiques ioniques ou non ioniques.

Comme exemple d'huiles polydiméthylsiloxanes, on citera les diméthicones de formule :

$$\begin{array}{c|c}
CH_{3} & CH_{3} & CH_{3} \\
H_{3}C - Si - O - Si - O - Si - CH_{3} \\
CH_{3} & CH_{3} & CH_{3}
\end{array}$$

où n est un entier inférieur à 5000,

et les diméthiconols qui sont des diméthylsilicones terminés par des groupes hydroxy.

Comme exemple de polydiméthylsiloxanes modifiés, on citera les diméthicone copolyols qui sont des polymères de diméthylsiloxane comportant des chaînes latérales polyoxyéthylène et/ou polyoxypropylène.

La composition polymère adhésive à base de silicone représente de préférence 5 à 25 % du poids de la composition.

Les promoteurs d'absorption peuvent être choisis notam-

ment parmi le propylèneglycol, l'hexylèneglycol, le dipélargonate de propylène glycol, l'éther monoéthylique de glycéryle, le diéthylène glycol, des monoglycérides, du monooléate de glycérides éthoxylés (avec 8 à 10 motifs oxyde d'éthylène), l'azone (1-dodécyl azacycloheptane-2-one), le 2-(n-nonyl)-1,3-dioxolanne, le myristate d'isopropyle, le myristate d'octyle, le myristate de dodécyle, l'alcool myristylique, l'alcool laurylique, l'acide laurique, le lactate de lauryle, le terpinol, le 1-menthol, le d-limonène, la β-cyclodextrine et ses dérivés ou des agents tensioactifs tels que polysorbates, esters de sorbitan, esters de saccharose, acides gras, sels biliaires, ou encore des produits lipophiles et/ou hydrophiles et/ou amphiphiles tels que esters du polyglycérol, N-méthylpyrrolidone, glycérides polyglycosylés et lactate de cétyle.

Le promoteur d'absorption représente de préférence de 5 à 25 % du poids de la composition.

15

5

10

Comme solvant volatil on utilise essentiellement des silicones ou polysiloxanes volatils et notamment des polydiméthylcyclosiloxanes (ou cyclométhicone), c'est-à-dire des composés de formule :

20

25

où n est en moyenne entre 3 et 6 et notamment des composés où n = 4 ou 5, ainsi que les polysiloxanes linéaires tels que l'hexaméthyl disiloxane ou des diméthicones de faible masse moléculaire.

10

15

20

Les silicones volatiles représentent de préférence de 50 à 85 % du poids de la composition.

On peut également utiliser en plus jusqu'à 25 % et de préférence jusqu'à 20 % d'autres solvants volatils tels que éthanol, isopropanol, chloroforme, heptane, acétate d'éthyle, à l'exclusion de l'eau. Il est à noter en effet que l'eau n'est pas compatible avec les polysiloxanes utilisés et doit être évitée.

Le gaz propulseur peut être tout gaz propulseur utilisé pour pulvériser une composition liquide présente dans un boitier pour aérosol. Ce peut être notamment un gaz propulseur de type HFC tel que le HFC 134A (CH₂F-CF₃) développé pour remplacer les CFC ou encore des gaz propulseurs relativement intertes tels que l'azote et le gaz carbonique.

On utilisera de préférence des boitiers munis d'une valve doseuse permettant de pulvériser des quantités déterminées de composition sous pression. Cela permet de délivrer une quantité déterminée de principe actif sur la peau.

On peut en outre utiliser une valve dont la sortie est munie d'un cône limitant la dispersion de la pulvérisation. On forme ainsi sur des zones déterminées de la peau des pellicules capables de libérer de façon régulière des quantités déterminées de principe actif.

On donnera ci-après des exemples de compositions selon l'invention.

25 Exemple 1 : Composition à base d'acide rétinoïque
On dissout 50 mg d'acide rétinoïque dans 20 g d'isopropanol. On ajoute une solution de 1 g de silicone constituée par une solution
à 13 % de diméthiconol dans de la cyclométhicone volatile, préalablement

15

20

25

mélangée avec 60 g de polydiméthylcyclosiloxane volatil.

On introduit la solution obtenue dans des boitiers pour aérosol en aluminium, à raison de 10 ml par boitier. On ferme les boitiers par des valves doseuses.

Enfin, on remplit les boitiers avec un agent propulseur (CH₂F-CF₃) sous pression (environ 5 à 7.10⁵ Pa) dans le boitier.

On obtient une composition qui contient dans chaque boitier

en poids:

Acide rétinoïque 0,05 %

Isopropanol 20 %
Silicone volatile 60%
(polydiméthylcyclosiloxane)
Diméthiconol à 13 % dans cyclométhicone 1%
CH₂F-CF₃ 18,95%.

Par pression sur la valve doseuse, 100 microlitres de cette composition sont pulvérisés sur la peau sous forme de fines gouttelettes qui se déposent sur la peau en formant une pellicule contenant de l'acide rétinoïque dans une matrice de silicone.

Une dose de 100 microlitres forme une pellicule contenant 50 microgrammes d'acide rétinoïque.

Cette pellicule libère progressivement l'acide rétinoïque à travers la peau.

Une telle composition peut être utilisée pour un traitement de l'acné.

Evernole 0 · 0 · · · · · · ·

Exemple 2 : Composition à base de bétaméthasone.

On opère comme à l'exemple 1 pour préparer une composition contenant :

Ethanol

CH₂F-CF₃

20

Silicone volatile

(polydiméthylcyclosiloxane)

Diméthiconol à 13 % dans cyclométhicone

8

	Bétaméthasone dipropionate			
	(exprimé en bétaméthasone)	0,05 %		
•	Propylène glycol	10 %		
	Sllicone volatile	60 %		
5	(polydiméthylcyclosiloxane)			
	Diméthiconol à 13 % dans cyclométhicone	2%		
	CH ₂ F-CF ₃	27,95 %.		
	Une dose de 100 microlitres form	e une pellicule contenant		
	50 microgrammes de bétaméthasone.			
10				
	Exemple 3 : Composition à base	de lidocaïne.		
	On opère comme à l'exemple	1 pour préparer une		
	composition contenant :			
	Lidocaïne	5 %		
15	Stéarate d'éthylèneglycol	10 %		

Une dose de 100 microlitres forme une pellicule contenant 5 mg de lidocaïne.

10 %

50 %

2 %

23 %.

25 Exemple 4: Composition à base de kétoconazole. On opère comme à l'exemple 1 pour préparer une composition contenant: Kétoconazole 2 %

	Propylène glycol	10%
	Polysorbate 60	1 %
	Silicone volatile	60%
	(polydiméthylcyclosiloxane)	
5	Diméthiconol à 13 % dans cyclométhicone	1 %
	CH ₂ F-CF ₃	26 %

Une dose de 100 microlitres forme une pellicule contenant 2 mg de kétoconazole.

25

REVENDICATIONS

- 1. Composition destinée à former sur la peau, par pulvérisation à partir d'un boitier pour aérosol, une pellicule pour l'administration transdermique d'un principe actif, qui comprend :
 - a) un principe actif lipophile
 - b) de 0,5 à 25 % en poids, et avantageusement de 5 à 25 % en poids, d'une composition polymère adhésive à base de silicone
- 10 c) de 0 à 25 % en poids d'un promoteur d'absorption
 - d) de 25 à 95 % en poids d'un solvant volatil comprenant des silicones volatiles, et
 - e) de 0,5 à 50 % en poids d'un gaz propulseur sous pression.
 - 2. Composition selon la revendication 1, dans laquelle la composition polymère adhésive comprend des polysiloxanes.
 - 3. Composition selon la revendication 2, dans laquelle les silicones volatiles sont des polydiméthylcyclosiloxanes.
 - 4. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, qui comprend de 50 à 85 % de silicone volatile.
- 5. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, qui comprend de 0 à 25 % de solvant volatil autre qu'une silicone volatile.
 - 6. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, qui comprend de 0 à 20 % de solvant volatil autre qu'une silicone volatile.
 - 7. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, présente dans un boitier pour aérosol muni d'une valve doseuse.

- 8. Utilisation d'une composition qui comprend :
- a) un principe actif lipophile
- b) de 0,5 à 25 % en poids, et avantageusement de 5 à 25 % en poids, d'une composition polymère adhésive à base de silicone
- 5 c) de 0 à 25 % en poids d'un promoteur d'absorption
 - d) de 25 à 95 % en poids d'un solvant volatil comprenant des silicones volatiles, et
- e) de 0,5 à 50 % en poids d'un gaz propulseur sous pression, pour la fabrication sur la peau d'un patient, par pulvérisation à partir d'un boitier pour aérosol, d'une pellicule pour l'administration transdermique du principe actif.
 - 9. Boitier pour aérosol destiné à former sur la peau, par pulvérisation, une pellicule pour l'administration transdermique d'un principe actif, comprenant :
- a) un principe actif lipophile
 - b) de 0,5 à 25 % en poids, et avantageusement de 5 à 25 % en poids, d'une composition polymère adhésive à base de silicone
 - c) de 0 à 25 % en poids d'un promoteur d'absorption
 - d) de 25 à 95 % en poids d'un solvant volatil comprenant des silicones volatiles, et
 - e) de 0,5 à 50 % en poids d'un gaz propulseur sous pression.
 - 10. Procédé pour administrer par voie transdermique un principe actif à un patient, qui comprend la formation sur la peau de ce patient d'une pellicule en pulvérisant sur la peau, à partir d'un boitier pour aérosol, une composition qui comprend :
 - a) un principe actif lipophile
 - b) de 0,5 à 25 % en poids, et avantageusement de 5 à 25 % en poids, d'une composition polymère adhésive à base de silicone

- c) de 0 à 25 % en poids d'un promoteur d'absorption
- d) de 25 à 95 % en poids d'un solvant volatil comprenant des silicones volatiles, et
- e) de 0,5 à 50 % en poids d'un gaz propulseur sous pression.

BNSDOCID: <WO______9715295A1_I_>

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int ional Application No PCT/FR 96/01628

			-C1/FK 90/01020
A. CLASS IPC 6	A61K9/70 A61K9/12		
According	to International Patent Classification (IPC) or to both national clas	ssification and IPC	
B. FIELD	S SEARCHED		
IPC 6	documentation searched (classification system followed by classific A61K	ation symbols)	
Documenta	tion searched other than minimum documentation to the extent tha	t such documents are include	d in the fields searched
Electronic o	lata base consulted during the international search (name of data b	ase and, where practical, sea	rch terms used)
C. DOCUM	TENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the	relevant passages	Relevant to claim No.
X,P	EP 0 679 392 A (LABORATOIRES L. November 1995 see claims 1-9 see page 3, line 3 - line 55	LAFON) 2	1-10
A,P	WO 95 30409 A (MERCK FROSST CANA 16 November 1995 see claims 1-3,9-11,17,18 see page 3, line 27 - page 4, li		1-10
A	US 3 836 647 A (P. M. LANGE) 17 1974 see claims 1-8 see column 3, line 8 - line 25 see column 3, line 36 - line 45	September -/	1-10
X Furt	er documents are listed in the continuation of box C.	X Patent family mem	bers are listed in annex.
'A' docume consider in the consideration in the cons	nt which may throw doubts on priority claim(s) or sould to establish the publication date of another or other special reason (as specified) in referring to an oral disclosure, use, exhibition or nears in published prior to the international filing date but an the priority date claimed	or priority date and no cited to understand the invention "X" document of particular cannot be considered a involve an inventive six "Y" document of particular cannot be considered to document is combined.	d after the international filing date to conflict with the application but principle or theory underlying the relevance; the claimed invention ovel or cannot be considered to p when the document is taken alone relevance; the claimed invention o involve an inventive step when the with one or more other such docu- in being obvious to a person skilled se same patent family
	January 1997		02. 97
	Lailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentiaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo ni, Fax: (+ 31-70) 340-3016	Authorized officer Siatou, E	

Form PCT ISA 210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int ional Application No PCT/FR 96/01628

		PC1/FR 96/01628		
(Condinuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT				
lategory *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.		
A	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 13, no. 556 (C-664), 11 December 1989 & JP 01 230514 A (OSAKA AEROSOL IND CORP), 14 September 1989, see abstract	1-10		
Α	EP 0 478 456 A (L'OREAL) 1 April 1992 see claims 1-7 see page 3, line 14 - page 4, line 54	1-10		
A	see page 3, line 14 - page 4, line 54 PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 13, no. 278 (C-611), 26 June 1989 & JP 01 075416 A (SHISEIDO CO LTD), 22 March 1989, see abstract	1-10		
	·			

2

non PCT ISA 210 (motionation of second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Ini Jonal Application No PCT/FR 96/01628

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
EP-A-679392	02-11-95	FR-A- AU-A- CA-A- JP-A-	2719220 1767595 2148112 8059456	03-11-95 16-11-95 30-10-95 05-03-96
WO-A-9530409	16-11-95	AU-A-	2402495	29-11-95
US-A-3836647	17-09-74	NONE		
EP-A-478456	01-04-92	FR-A- AT-T- AU-B- AU-A- CA-A- DE-D- DE-T- ES-T- JP-A- US-A-	2666962 117201 651995 8472591 2052229 69106828 69106828 2067894 5246843 5262150	27-03-92 15-02-95 11-08-94 02-04-92 27-03-92 02-03-95 18-05-95 01-04-95 24-09-93 16-11-93

Form PCT ISA 210 (patent family annex) (July 1992)

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

e Internationale No

		PCT/FR 96	5/01628
A. CLASSI CIB 6	EMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE A61K9/70 A61K9/12		
	explication internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classifica	ation nationale et la CIB	
	INES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE	classement)	
CIB 6	A61K	,	
Documenta	tion consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où d	ces documents relevent des domaines su	ur lesquels a porté la recherche
Base de doi utilisés)	nnees électroraque consultee au cours de la recherche internationale (nom	n de la base de données, et si cela est r	re <u>alisable, termes</u> de recherche
C. DOCUM	MENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas echéant, l'indication de	es passages pertinents	no. des revendications visées
Х,Р	EP 0 679 392 A (LABORATOIRES L. LAF Novembre 1995 voir revendications 1-9 voir page 3, ligne 3 - ligne 55	FON) 2	1-10
A,P	WO 95 30409 A (MERCK FROSST CANADA 16 Novembre 1995 voir revendications 1-3,9-11,17,18 voir page 3, ligne 27 - page 4, lig	·	1-10
Α	US 3 836 647 A (P. M. LANGE) 17 Sep 1974 voir revendications 1-8 voir colonne 3, ligne 8 - ligne 25 voir colonne 3, ligne 36 - ligne 45	5	1-10
X Voi	la state du cadre C pour la fin de la liste des documents	Les documents de familles de bre	vets sont indiqués en annexe
"A" docum consider "E" docum ou ap "L" docum priorit autre "O" docum "P" docum	ent définissant l'état général de la technique, non lèré comme particulierement pertinent ent antèneur, mais publié à la date de dépôt international res cette date ent pouvant jeter un doute sur une revendication de lè ou cité pour déterminer la date de publication d'une citation ou pour une raison speciale (telle qu'indiquée) ent se référant à une divulgation orale, à un usage, à prosition ou tous autres moyens ent publié avant la date de dépôt international, mais	document ulterieur publié après la dat date de priorité et n'appartenemant pa technique pertinent, mais cité pour co ou la théorie constituant la base de l'i document particulièrement pertinent, l'être considérée comme nouvelle ou ce inventive par rapport au document particulièrement pertinent, l'incepeut être considérée comme implicitorsque le document est associé à un documents de même nature, cette com pour une personne du mêtier document que fait partie de la même focument que fait partic de la même focument que fait partie de la même focument que fait partie de la même focument que focu	is a l'état de la imprendre le principe invention l'invention revendiquée ne peut oranne impliquant une activité insidéré isolément l'invention revendiquée quant une activité inventive ou plusieurs autres inbinaison étant évidente
	elle la recherche internationale a eté effectivement achevée	Date d'expédition du présent rapport d	

. 2

Office Europeen des Brevets, P.B. 5818 Patentiaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Faxc (+ 31-70) 340-3016 Formulaire PCT/ISA-210 (deuxième feuille) (juillet 1992)

21 Janvier 1997

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

0 5. 02. 97

Fonctionnaire autorisé

Siatou, E

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Der : Internationale No PCT/FR 96/01628

C.(suite) D	OCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS	PCT/FR 9	6/01628
Categorie *	Identification des documents cites, avec, le cas echéant, l'indication des passages pertinents		Do des mund
A			no, des revendications visees
A	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 13, no. 556 (C-664), 11 Décembre 1989 & JP 01 230514 A (OSAKA AEROSOL IND CORP), 14 Septembre 1989, voir abrégé		1-10
A	EP 0 478 456 A (L'OREAL) 1 Avril 1992 voir revendications 1-7 voir page 3, ligne 14 - page 4, ligne 54	i	1-10
4	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 13, no. 278 (C-611), 26 Juin 1989 & JP 01 075416 A (SHISEIDO CO LTD), 22 Mars 1989, voir abrégé		1-10
		·	,
-			
		*	

2

Formulaire PCT.ISA:210 (suite de la deuxième fauille) (juillet 1992)

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

De le Internationale No
PCT/FR 96/01628

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de breveu(s)		Date de publication
EP-A-679392	02-11-95	FR-A- AU-A- CA-A- JP-A-	2719220 1767595 2148112 8059456	03-11-95 16-11-95 30-10-95 05-03-96
WO-A-9530409	16-11-95	AU-A-	2402495	29-11-95
US-A-3836647	17-09-74	AUCUN		
EP-A-478456	01-04-92	FR-A- AT-T- AU-B- AU-A- CA-A- DE-D- DE-T- ES-T- JP-A- US-A-	2666962 117201 651995 8472591 2052229 69106828 69106828 2067894 5246843 5262150	27-03-92 15-02-95 11-08-94 02-04-92 27-03-92 02-03-95 18-05-95 01-04-95 24-09-93 16-11-93

Formulaire PCT ISA 210 (annexe familles de brevets) (juillet 1992)